

High yield preparation of N-substituted alpha-amino acids by electrochemical carboxylation of N-substituted imines in a non-sectioned cell containing a sacrificial anode

Patent number: DE10040401
Publication date: 2002-02-28
Inventor: LEHMANN THOMAS (DE); SCHNEIDER ROLF (DE)
Applicant: DEGUSSA (DE)
Classification:
- **International:** C25B3/00; C25B11/00; C07C229/00; C07B41/08
- **European:** C07C227/00; C25B3/04
Application number: DE20001040401 20000818
Priority number(s): DE20001040401 20000818

[Report a data error here](#)

Abstract of DE10040401

Preparation of N-substituted alpha -aminoacids by electrochemical carboxylation of N-substituted imines in a conductive salt-containing liquid electrolyte is effected in a non-sectioned cell containing a sacrificial anode.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑯ **Offenlegungsschrift**
⑯ **DE 100 40 401 A 1**

⑯ Int. Cl.⁷:
C 25 B 3/00
C 25 B 11/00
C 07 C 229/00
C 07 B 41/08

⑯ Aktenzeichen: 100 40 401.4
⑯ Anmeldetag: 18. 8. 2000
⑯ Offenlegungstag: 28. 2. 2002

DE 100 40 401 A 1

⑯ Anmelder:

Degussa AG, 40474 Düsseldorf, DE

⑯ Erfinder:

Lehmann, Thomas, 63505 Langenselbold, DE;
Schneider, Rolf, 63584 Gründau, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑯ Verfahren zur Herstellung von N-substituierten alpha-Aminosäuren

⑯ Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-substituierten α -Aminosäuren aus N-substituierten Iminen durch elektrochemische Carboxylierung von N-substituierten Iminen. Die Carboxylierung erfolgt in einer ungeteilten Elektrolysezelle mit einer Opferanode, insbesondere Aluminium. N-substituierte α -Aminosäuren werden in hoher Ausbeute erhalten.

DE 100 40 401 A 1

DE 100 40 401 A 1

Beschreibung

[0001] Die Erfindung richtet sich auf ein Verfahren zur Herstellung von N-substituierten α -Aminosäuren aus N-substituierten Iminen. Das erfindungsgemäße Verfahren basiert auf einer elektrochemischen Carboxylierung von N-substituierten Iminen, wobei es sich bei den Iminen sowohl um Aldimine als auch Ketimine handelt.

[0002] Es ist bekannt, dass sich verschiedene ungesättigte Verbindungen, beispielsweise Olefine und aromatische Ketone, elektrochemisch carboxylieren lassen, wobei im ersten Fall einfache Carbonsäuren und im zweiten Fall α -Hydroxycarbonsäuren gebildet werden – beispielhaft wird verwiesen auf S. Dérien et al., Tetrahedron, 1992, 48, 5235 sowie auf A. K. Datha et al., J. Appl. Elektrochem. (1998), 28 (6), 569–577.

[0003] Gemäß EP-A 0 189 120 erfolgt die Elektrocarboxylierung von Ketonen und Aldehyden in einer ungeteilten Elektrolysezelle, welche eine Opferanode, wie Al, enthält. Aldehyde lassen sich allerdings nur in geringer Ausbeute carboxylieren. Von der Verwendung von Mg als Opferanode wird wegen rasch auftretender Passivierung abgeraten. Obgleich im einleitenden Teil dieser EP-A 0 189 120 Imine als elektrocarboxylierbar bezeichnet werden – Details hierzu werden nicht genannt –, gibt dieses Dokument keinen Hinweis darauf, dass Imine nach dem Verfahren dieses Dokuments, also in einer ungeteilten Zelle mit Opferanode, elektrochemisch carboxyliert werden können.

[0004] In analoger Weise wie eine elektrochemisch bewirkte CO_2 -Einschiebung in Carbonylverbindungen eine interessante Alternative für den Ersatz des toxischen Cyanwasserstoffs in der Synthese von α -Hydroxycarbonsäuren darstellt, der zudem durch die notwendige Hydrolyse zur stöchiometrischen Bildung eines Ammoniumsalzes als Abfallsalz führt, besteht auch ein Interesse daran, Aminosäuren mittels einer cyanhydrinfreien Route bereitzustellen.

[0005] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist demgemäß, die Bereitstellung eines neuen Verfahrens zur Herstellung von N-substituierten Aminosäuren, bei welchen auf den Einsatz von Cyanwasserstoff verzichtet werden kann, andererseits aber leicht zugängliche Rohstoffe, wie aus Aldehyden oder Ketonen in Verbindung mit Aminen erhältliche Imine, zum Einsatz kommen sollen. Gemäß einer weiteren Aufgabe der Erfindung sollte das Verfahren sowohl mit möglichst hoher Ausbeute als auch hoher Selektivität betrieben werden können.

[0006] Es wurde gefunden, dass sich die zuvor genannten Aufgaben und weitere Aufgaben, wie sie sich aus der weiteren Beschreibung des Verfahrens ergeben, lösen lassen, indem aus Aldehyden oder Ketonen und primären Aminen leicht zugängliche Imine elektrochemisch mit Kohlendioxid carboxyliert werden. Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer N-substituierten α -Aminosäure, umfassend eine elektrochemische Carboxylierung eines N-substituierten Imins in einem ein Leitsalz enthaltenden flüssigen Elektrolyt und Isolierung des im Elektrolyt gelösten und/oder suspendierten gebildeten Aminosäuresalzes, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man die elektrochemische Carboxylierung in einer ungeteilten Elektrolysezelle mit einer Opferanode durchführt. Die Unteransprüche richten sich auf bevorzugte Ausführungsformen.

[0007] Überraschenderweise sind aus den Aldiminien die α -Aminosäuren in wesentlich höherer Ausbeute erhältlich als α -Hydroxysäuren aus den dem Imin zugrundeliegenden Aldehyd.

[0008] Dem erfindungsgemäßen Verfahren sind unterschiedliche N-substituierte Imine, und zwar Aldimine der allgemeinen Formel $\text{R}-\text{HC}=\text{N}-\text{Q}$ als auch Ketimine der allgemeinen Formel $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{N}-\text{Q}$ zugänglich, wobei Aldimine bevorzugt werden. Die dem Imin zugrundeliegende Carbonylverbindung kann aromatischer, heteroaromatischer, cycloaliphatischer und aliphatischer Natur sein. Die organischen Reste R am Iminkohlenstoff der Aldimine bzw. R^1 und R^2 der Ketimine können somit unterschiedliche Strukturen aufweisen und unterschiedliche Substituenten enthalten. Voraussetzung ist allerdings, dass die Substituenten sowie die organischen Reste an sich keine Gruppierungen enthalten, welche unter den Elektrocarboxylierungsbedingungen selbst reaktiv sind, da dies zu einer nennenswerten Minderung der Selektivität führen würde. Sofern das Iminkohlenstoffatom an einen aromatischen oder heteroaromatischen Ring gebunden ist, handelt es sich um ein- oder mehrcyclisches aromatisches bzw. heteroaromatisches System, das seinerseits substituiert sein kann. Bevorzugte aromatische Reste sind unsubstituiertes und substituiertes Phenyl und Naphthyl. Bei den heteroaromatischen Resten kann es sich um fünf- oder sechsgliedrige O-, N- und S-Heterocyclen oder um annelierte Systeme handeln. Sofern das Iminkohlenstoffatom an einen aliphatischen Rest gebunden ist, kann dieser unverzweigt oder verzweigt sein und enthält üblicherweise 2 bis 20 Kohlenstoffatome; je nach den Strukturverhältnissen können diese organischen Reste auch mehr C-Atome aufweisen. Aliphatische Reste R mit hohem Verzweigungsgrad an der Nachbarschaft des Iminkohlenstoffatoms sind bevorzugt.

[0009] Auch der am Iminstickstoff gebundene organische Rest kann aliphatischer, cycloaliphatischer, aromatischer oder heteroaromatischer Natur sein. R und Q bzw. R^1 , R^2 und Q können gleich oder verschieden sein. Beispiele geeigneter Imine, auf welche aber die Erfindung keinesfalls beschränkt ist, sind N-Benzylidenmethylamin, N-Benzyliden-tertiärbutylamin, N-Benzylidenanilin, N-Neo-pentylidenanilin.

[0010] Das erfindungsgemäße Verfahren wird in einer einfachen Elektrolysezelle, welche nur einen einzigen Elektrolytraum besitzt, dies wird unter dem Term "ungeteilt" verstanden, durchgeführt.

[0011] Die Elektrolysezelle zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht entweder aus einer üblichen Filterpressenzelle mit einem Pumpkreislauf zum Umwälzen und Durchmischen des Elektrolyten oder einer Becherglaszelle, in der der Elektrolyt umgerührt wird. In jedem Falle umfasst die Elektrolysezelle eine Opferanode und eine in einem Abstand angeordnete Kathode. Die becherglasähnliche Elektrolysezelle enthält einen Stutzen zur Einleitung von Kohlendioxid und bei Bedarf eine Vorrichtung zum Rühren des Elektrolyts.

[0012] Bei der Filterpressenzelle wird in einem T-Stück in der Elektrolytzuführung vor der Zelle begast. Anode und Kathode sind mit der Spannungsquelle über die Stromleitungen miteinander verbunden.

[0013] Bei der erfindungsgemäßen Elektrocarboxylierung von Iminen mit CO_2 dient ein unter Elektrolysebedingungen lösliches Metall als Anode. Anodenmaterialien sind insbesondere Aluminium, Magnesium, Zink, Kupfer und eines oder mehrere dieser Metalle enthaltende Legierungen. Aluminium ist als Anodenmaterial besonders geeignet.

[0014] Als Kathode eignen sich übliche gute Leiter. Gut geeignet sind unterschiedliche leitfähige Kohlenstoffmaterialien, wie insbesondere Graphit und Kohlefaserliese, ferner Nickel und insbesondere Magnesium. Gemäß besonders bevorzugter Ausführungsformen handelt es sich bei der Anode/Kathode-Kombination um Mg/Mg und Mg/Kohlenstoff,

DE 100 40 401 A 1

wie insbesondere Graphitvlies.

[0015] Die elektrochemische Carboxylierung erfolgt in einem aprotischen Lösungsmittel in Gegenwart eines Leitsalzes. Geeignete Lösungsmittel sind flüssige Amide, Nitrile und offenkettige und cyclische Ether. Besonders bevorzugt wird N,N-Dimethylformamid.

[0016] Als Leitsalze eignen sich Alkali- und Erdalkalihalogenide, Ammoniumhalogenide, vorzugsweise aber Alkyl-, Cycloalkyl- oder Aryl-ammoniumsalze, insbesondere quaternäre Ammoniumsalze, wobei die am Stickstoff gebundenen Reste gleich oder verschieden und aliphatischer, cycloaliphatischer oder aromatischer Natur sein können. Bei den Anionen der quaternären Ammoniumsalze handelt es sich insbesondere um Chlorid, Bromid, Jodid, Tetrafluorborat, Hexafluorophosphat, para-Toluolsulfonat, Perchlorat und Bis(trifluoromethylsulfonimid). Besonders geeignete Leitsalze sind Tetra(C₁ bis C₄)alkylammoniumtetrafluoroborat oder -hexafluorophosphat.

[0017] Bei der elektrochemischen Carboxylierung von Iminen laufen die nachfolgenden Reaktionen ab:

an der Anode: $2 M \rightarrow 2 M^{n@} + 2 n e^-$,

wobei M das Anodenmetall und n die Wertigkeit bedeuten;

an der Kathode: $n RCH=NQ + n CO_2 + 2 n e^- \rightarrow n R-CH(NQ^-)-CO_2^-$

in der Lösung: $2 M^{n@} + n R-CH(O^-)-CO_2^- \rightarrow M_2(R-CH(NQ^-)-CO_2)_n$

[0018] Zur Durchführung des erfundungsgemäßen Verfahrens wird das Imin in dem ein Leitsalz enthaltenden Lösungsmittel gelöst und anschließend wird eine wirksame Spannung an die Anode und Kathode angelegt. Eine Spannung im Bereich von etwa 3 bis 30 V, insbesondere etwa 10 bis 30 V, hat sich als günstig erwiesen; eine höhere oder niedrigere Spannung sind jedoch nicht ausgeschlossen. Obgleich eine potentiostatische Fahrweise möglich ist, wird eine galvanostatische Fahrweise bevorzugt, weil sie technisch besser zu realisieren ist. Die Elektrolyse wird daher bevorzugt galvanostatisch bei einer Stromdichte im Bereich von 0,1 bis 10 A/dm², insbesondere 0,2 bis 2 A/dm², betrieben.

[0019] Die Carboxylierung wird zweckmäßigerweise bei einer Temperatur im Bereich von 10 bis 50°C, insbesondere 10 bis 30°C, durchgeführt. Kohlendioxid kann entweder mit einem Partialdruck unterhalb von 1 bar im Gemisch mit einem anderen Gas, das gleichzeitig der besseren Durchmischung dient, in die Elektrolysezelle eingebracht werden.

[0020] Alternativ hierzu wird Kohlendioxid bei Normaldruck durch die Elektrolysezelle geleitet. Gemäß einer weiteren Alternative wird innerhalb des Elektrolysegefäßes ein CO₂-Druck im Bereich von 1 bis 5 bar aufrechterhalten.

[0021] Zur Gewinnung von N-substituierten α-Aminosäuren aus dem im Elektrolyt gelösten Salz wird dieses zweckmäßigerweise durch Zugabe eines wenig polaren Lösungsmittel ausgefällt und abfiltriert. Anschließend wird das Salz in an sich bekannter Weise durch Versetzen mit wässriger Mineralsäure in die Aminosäure überführt und aus der wässrigen Phase mittels eines organischen, im allgemeinen wenig polaren Lösungsmittels extrahiert. Die das aprotische Lösungsmittel und das Leitsalz enthaltende Phase wird nach dem Abtrennen des zur Ausfällung des MHA-Salzes eingesetzten Lösungsmittels in die Elektrolysestufe recycelt.

[0022] Das erfundungsgemäße Verfahren kann diskontinuierlich oder kontinuierlich durchgeführt werden; bei kontinuierlicher Fahrweise wird eine Durchfluss-Elektrolysezelle verwendet. Die Vorteile des erfundungsgemäßen Verfahrens bestehen darin, dass es möglich ist, unter Einsatz von Iminen aber Vermeidung eines Einsatzes von Cyanwasserstoff N-substituierte Aminosäuren in hoher Ausbeute und guter Selektivität zu erhalten. Bei der derzeit besten Ausführungsform unter Einsatz einer Aluminiumanode und einer Blei- oder Kohlenstoff(Graphit)-Kathode, Tetra-n-butylammonium-tetrafluoroborat als Leitsalz und Dimethylformamid als Lösungsmittel sind die N-substituierten Aminosäuren aus Aldiminen in einer Ausbeute von 80 bis 90% erhältlich.

[0023] Die nachfolgenden Formelschemata zeigen ausgewählte Beispiele:

5

10

15

20

25

30

35

40

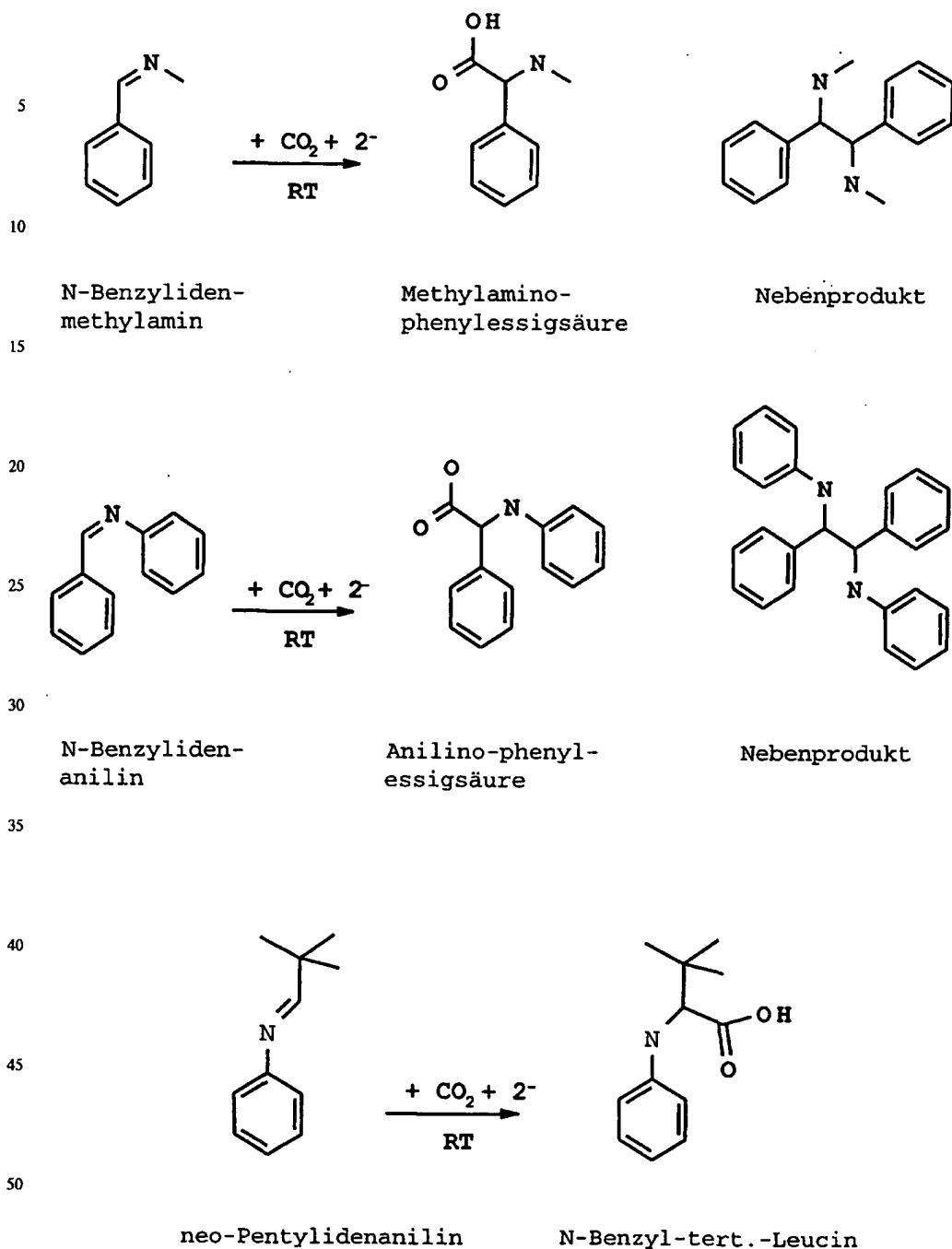
45

50

55

60

65



[0024] Die nachfolgenden Beispiele verdeutlichen die Erfindung und zeigen den Einfluss verschiedener Parameter auf die Ausbeute, Selektivitat und Stromausbeute.

Allgemeine Vorschrift

[0025] Der Elektrolyt wird durch Lösungen des Leitsalzes (0,025 bis 0,1 Mol/l) im Lösungsmittel (N,N-Dimethylformamid) hergestellt. Die Ausgangsverbindung, das Imin, wird abgewogen und im Elektrolyt gelöst. Es wird in einer ungeteilten Elektrolysezelle, in der sich je eine Anode und eine Kathode mit einer Elektrodenfläche von jeweils 20 cm^2 gegenüberstehen, bei Raumtemperatur galvanostatisch elektrolysiert. Das Elektrolytvolumen für die in der Tabelle aufgeführten Versuche beträgt $V = 0,1\text{ L}$. Bevor die Zelle mit der Gleichstromquelle verbunden wird, wird CO_2 -Gas über eine Fritte in den Elektrolyt eingeleitet. Nachdem eine bestimmte Ladungsmenge verbraucht worden ist, wird der Strom abgeschaltet und die Lösung aus der Zelle entfernt. Die Zelle wird mit reinem Lösungsmittel nachgespült, um Rückstände zu entfernen. Anschließend wird, wie vorstehend beschrieben, durch Freisetzen der Aminosäure aufgearbeitet.

[0026] Die Analyse der nicht isolierten Produkte erfolgte mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie aus der wässrigen sauren Lösung.

Tabelle 1

Beispiel Nr.	1	2	3	4	5
Imin-Ausgangsprodukt: N-Benzylidenmethyldiamin	635 μ L 5,00 mmol				
Aminosäure-Endprodukt: Methylaminophenylsigsäure	379 mg 2,29 mmol	688 mg 4,17 mmol	556 mg 3,37 mmol	578 mg 3,50 mmol	548 mg 3,32 mmol
Nebenprodukt: N-Benzylidenmethyldiamin	23 mg 0,19 mmol	0 mg 0,00 mmol	11 mg 0,09 mmol	0 mg 0,00 mmol	7 mg 0,06 mmol
Anode	Aluminium	Aluminium	Magnesium	Magnesium	Aluminium
Kathode	Graphit	Graphit	Graphit	Graphit	Graphit
Stromdichte	10 mA/cm ²				
Ladung	1980 C	2880 C	1980 C	2880 C	1980 C
Temperatur	25 °C				
CO₂-Druck	2,00 bara				
Umsatz	96 %	100 %	98 %	100 %	99 %
Ausbeute	46 %	83 %	67 %	70 %	66 %
Selektivität	48 %	83 %	69 %	70 %	67 %
Stromausbeute	22 %	28 %	33 %	23 %	32 %

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

DE 100 40 401 A 1

Tabelle 2

Beispiel Nr.	6	7
5 Imin-Ausgangsprodukt: neo-Pentylidenanilin	890 mg 5,52 mmol	896 mg 5,55 mmol
10 Aminosäure-Endprodukt: N-Benzyl-tert.-Leucin	946 mg 4,56 mmol	1060 mg 5,12 mmol
15 Anode	Aluminium	Aluminium
Kathode	Blei	Blei
20 Stromdichte	10 mA/cm ²	10 mA/cm ²
Ladung	2880 C	2880 C
25 Temperatur	0 °C	25 °C
CO ₂ -Druck	2,00 bara	2,00 bara
30 Umsatz	100 %	100 %
Ausbeute	83 %	92 %
35 Selektivität	83 %	92 %
Stromausbeute	31 %	34 %

40 Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer N-substituierten α -Aminosäure, umfassend eine elektrochemische Carboxylierung eines N-substituierten Imins in einem Leitsalz enthaltenden flüssigen Elektrolyt und Isolierung des im Elektrolyt gelösten und/oder suspendierten gebildeten Aminosäuresalzes, dadurch gekennzeichnet, dass man die elektrochemische Carboxylierung in einer ungeteilten Elektrolysezelle mit einer Opferanode durchführt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Aldimin der allgemeinen Formel R- $\text{HC}=\text{N-Q}$ verwendet, worin R und Q gleich oder verschieden sein können und für einen aliphatischen, cycloaliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Rest stehen.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass R für einen ein- oder zweikernigen aromatischen oder heteroaromatischen Rest oder einen aliphatischen Rest mit 4 bis 18 C-Atomen und Q für einen aliphatischen Rest mit 1 bis 18 C-Atomen oder für einen ein- oder mehrkernigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring steht.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Anode-/Kathode-Kombination aus der Reihe Magnesium/Kohlenstoff, Magnesium/Magnesium, Aluminium/Blei, Aluminium/Kohlenstoff (Graphit) und Aluminium/Nickel verwendet.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als Leitsalz ein Tetra(C₁- bis C₄)alkylammoniumsalz, insbesondere ein Tetrafluoroborat-Halogenid oder Hexafluorophosphat, oder ein Alkalimetallhalogenid verwendet.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Carboxylierung bei einem CO₂-Druck im Bereich von 0,1 bis 5 bar, insbesondere 0,5 bis 2 bar, durchführt.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man die Carboxylierung bei einer Stromdichte im Bereich von 0,1 bis 10 A/cm² durchführt.